

⑯ BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift  
⑯ DE 39 35 906 A 1

⑯ Int. Cl. 4:

A 23 L 1/29

A 61 K 31/70

// (A61K 31/70,  
31:195,37:02)

- ⑯ Aktenzeichen: P 39 35 906.9  
⑯ Anmeldetag: 27. 10. 89  
⑯ Offenlegungstag: 2. 5. 91

DE 39 35 906 A 1

⑯ Anmelder:

Reutter, Werner, Prof. Dr., 1000 Berlin, DE

⑯ Vertreter:

Ruschke, H., Dipl.-Ing., 8000 München; Ruschke, O.,  
Dipl.-Ing., 1000 Berlin; Rotter, U., Dipl.-Chem.  
Dr.rer.nat., Pat.-Anwälte, 8000 München

⑯ Erfinder:

Reutter, Werner, Prof. Dr.; Roser, Martin, 1000  
Berlin, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑯ Verwendung von Galaktose zur (par)enteralen Ernährung und Versorgung in der Intensivmedizin sowie hierzu geeignete Präparationen

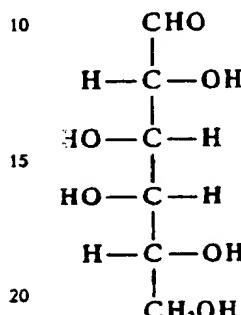
Für Infusionen und Injektionen zur (par)enteralen Ernährung und Versorgung von Intensivpatienten geeignete Präparation mit  
Monosacchariden,  
essentiellen Aminosäuren,  
supplementierenden Proteinen,  
anorganischen Elektrolyten und  
üblichen Zusätzen zur Verdünnung, pH-Regulierung, Stabilisierung, Konservierung und dgl.,  
enthält mindestens 5 Gew.-% des Monosaccharidanteils als  
D-Galaktose, L-Fucose, D-Mannose, D-Glucosamin, N-Acetylgalactosamin, N-Acetylmannosamin, D-Lactose, D-Lactulose oder Gemische aus zwei oder mehreren dieser Verbindungen, mit der Maßgabe, daß mindestens 50 Mol-% der vorstehenden Glykosen von D-Galaktose gestellt werden.

DE 39 35 906 A 1

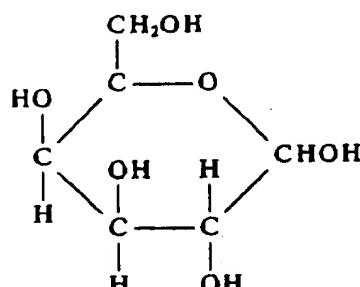
## Beschreibung

Die Erfindung betrifft die Verwendung von D-Galaktose zur (par)enteralen Ernährung in der Intensivmedizin und hierzu geeignete Präparatzusammensetzungen mit Monosacchariden, von denen mindestens ein bedeutender Anteil von D-Galaktose oder D-Galaktoseabkömmlingen bzw. D-Galaktose-Vorläufern gestellt wird.

5 D-Galaktose ist bekanntlich ein Aldohexose-Isomeres der D-Glucose, das im Milchzucker gebunden als Lactose und in einigen Gummiarten in Form von Galaktanen vorkommt. Die D-Galaktose hat folgende Formel



bzw. als Pyranose



Ein Abkömmling der D-Galaktose ist die Fucose, die 6-Desoxygalaktose, deren L-Form die wichtigere Isomerenform darstellt. Andere Abkömmlinge sind die D-Galaktoside und D-Galaktosamine, d. h. 2-Amino-2-desoxy-Derivate der D-Galaktose. Bei der Galakturonsäure liegt das C6-Kohlenstoffatom zur Carboxylgruppe oxidiert vor.

25 Die parenterale Ernährung auf der Intensivstation betrifft in erster Linie Patienten, die sich in einer ausgeprägten metabolischen Stress-Situation befinden. Mit Glucose- und Aminosäurengemischen wurde bisher versucht, den notwendigen Kalorienbedarf zu decken. Da für die Funktion jeder Zelle primär Energie in Form von ATP notwendig ist, werden die Substrate der Infusionslösungen für die Gewinnung dieser energiereichen Verbindung verwendet.

30 Auf dem Markt der Kohlenhydratinfusionslösungen stehen eine Reihe von Präparaten zur Verfügung, die Glucose oder Fructose enthalten, vgl. Fructosteril®, Glucose-Infusions-Set-Braun, Glucoselösung salvia, Glucoselösung Biostest, Glucosteril® u. a. Neben dem Monosaccharid sind in vielen Fällen spezielle Nährsalzkombinationen enthalten, um auch die Isotonie sicherzustellen. In Form von Kombinationslösungen mit Aminosäuren bzw. Proteinhydrolysaten finden sich in speziellen Aminosäurezusammenstellungen einerseits vor allem die Monosaccharide D-Glucose und D-Fructose und in einer Reihe anderer Infusions- und Standardinjektionslösungen vor allem Sorbit und Inosit.

35 D-Galaktose ist bisher für diese Zwecke nicht verwendet worden.

40 Glucose galt für obige Zwecke als besonders geeignet, da sie in der Glykolyse entsprechende Energieäquivalente in Form von NADH selbst liefert. Die im gebildeten NADH befindlichen Elektronen dienen der Atmungskette zur ATP-Bildung, was durch Fig. 1 verdeutlicht wird.

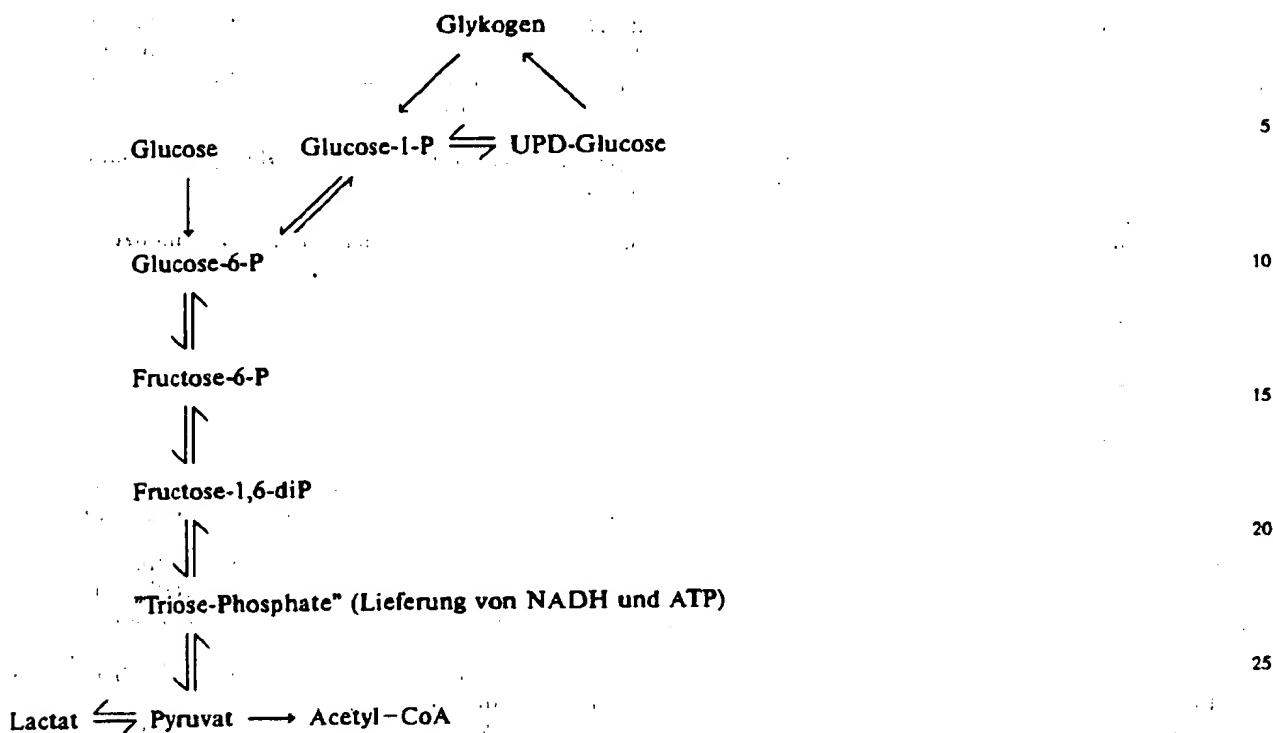
45

50

55

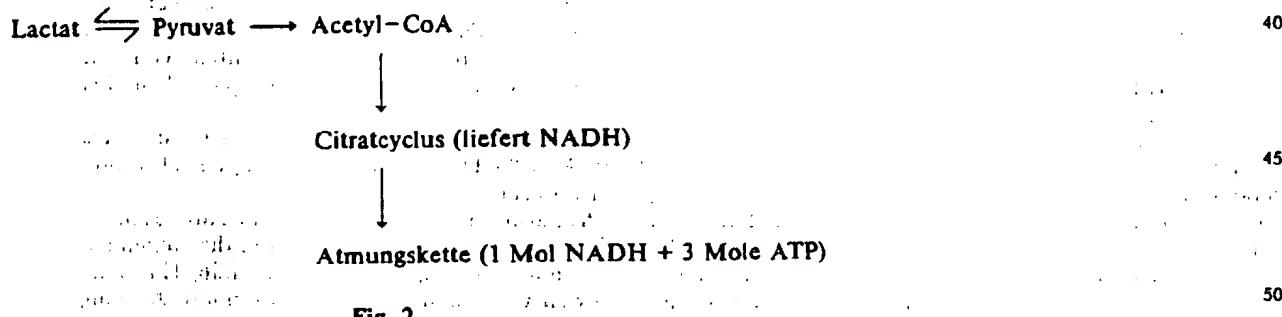
60

65



Das Endprodukt der D-Glucose-Veratmung in der aeroben Glykolyse ist Pyruvat (Brenztraubensäure). Hieraus wird mitochondrial Acetyl-Coenzym A gebildet, das den Citratzyklus in Gang setzt und damit die Bildung weiterer NADH-Moleküle einleitet, pro Mol Acetyl-CoA 3 Mole NADH. Anschließend werden in der Atmungskette aus 1 Mol NADH 3 Mole ATP gebildet, siehe Fig. 2.

#### "Triose-Phosphate" (Lieferung von NADH und ATP)



Insgesamt werden pro Mol verstoffwechselter Glucose 36 Mole ATP gebildet. In Gewichtseinheiten ausgedrückt, werden 82 g ATP aus 1 g Glucose gebildet. Wegen des großen Bedarfs an ATP muß die Zelle rasch und möglichst quantitativ Glucose in Pyruvat und Acetyl-Coenzym A für den Citratzyklus umwandeln. Da die Glucose der Infusionslösungen hierzu in der Regel nicht ausreicht, wird ein Teil der infundierten Aminosäuren, z. B. Glutaminsäure, Asparaginsäure, Prolin, Glycin, oder Lactat in D-Glucose umgewandelt, wodurch wiederum die Glykolyse gespeist wird, d. h. die Pyruvat-Bildung mit allen nachfolgenden Schritten zur NADH-Bildung. Weil es das erste Ziel einer Zelle ist, in einer metabolischen Stress-Situation genügend ATP für die Aufrechterhaltung lebenswichtiger Funktionen zur Verfügung zu haben, dient ein erheblicher Teil der Aminosäuren ebenfalls über die Gluconeogenese der Energiegewinnung.

Durch dieses Primat des Energiestoffwechsels kommt dar Baustoffwechsel in einen Mangelzustand. Betroffen sind besonders die Oligosaccharidanteile von Proteinen und Lipiden, d. h. die Glyco-proteine und Glyco-lipide (z. B. Ganglioside). Sie sind aber an einer Vielzahl essentieller zellulärer Funktionen beteiligt, die von Membranen ausgehen oder in Membranen lokalisiert sind. So gehören alle Rezeptoren einer Zelle zu dieser komplexen Gruppe: Rezeptoren für Hormone, für Wachstumsfaktoren und für den Zell-Zell-Kontakt. Sie sind die Antennen einer Zelle, ohne die auf Dauer eine Zelle untergehen würde.

Ebenfalls sind Membran-gebundene Enzyme und Transportsysteme Glycoproteine: Sie repräsentieren die

# DE 39 35 906 A1

Antigenität einer Zelle. Zusammengefaßt regulieren sie die Informationsaufnahme und -weitergabe einer Zelle und geben ihr darüber hinaus das jeweils charakteristische, biochemische und morphologische Aussehen. Die erforderlichen Substrate werden über Seitenwege der Glykolyse gebildet. Das primäre Substrat ist jeweils ein Metabolit der Glucose in der Glykolyse (siehe Schema), z. B. Glucose-6-P oder Fructose-6-P.

- 5      1. Aus Glucose-6-P wird über Glucose-1-P UDP-Glucose gebildet, aus der das essentielle Glycoprotein- und Glycolipid-Substrat UDP-Galaktose durch Epimerisierung gebildet wird.
2. Aus Fructose-6-phosphat werden gebildet
  - 10      a) durch Amidierung Glucosamin-6-phosphat, das Substrat für die Bildung der aktivierten Aminozucker:
    - UDP-N-Acetyl-glucosamin
    - UDP-N-Acetyl-galaktosamin und
    - CMP-N-Acetyl-neuraminsäure
  - 15      b) durch Epimerisierung Mannose-6-phosphat, das Substrat für GDP-Mannose und GDP-L-Fucose.

Fructose sollte als Infusionssubstrat wegen der bekannten Nebenwirkungen hierfür nicht verwendet werden. Diese hängen mit der raschen Phosphorylierung und dem damit verbundenen ATP-Abfall in der Zelle, gefolgt vom Abbau des entstehenden AMP zu Harnsäure, zusammen.

Um die Versorgung des Baustoffwechsels bei Patienten mit metabolischem Defizit sicherzustellen, wäre eine Infusionslösung zweckmäßig, die statt bzw. neben D-Glucose einen Baustoff infundiert, mit dem unmittelbar die Störung der essentiellen Funktionen von Rezeptoren oder Transportsystemen des Stoffwechsels rasch behoben werden kann.

Der Schlüssel für die Lösung dieser Aufgabenstellung liegt in der Verwendung von D-Galaktose zur (par)enteralen Ernährung und Versorgung der eine Intensivbehandlung benötigenden Patienten.

Die Erfindung schlägt hierzu auch bestimmte Präparationen vor, die aus Monosacchariden und ggf. essentiellen Aminosäuren, zusätzlichen Proteinen, anorganischen Elektrolyten und weiteren Zusätzen zur pH-Regulierung, Pufferung, Stabilisierung und Konservierung bestehen und sich dadurch auszeichnen, daß mindestens 5 Gew.-%, bevorzugt 10 Gew.-% und besser 20% (Gewichtsbasis) des Monosaccharidanteils durch eine Verbindung aus der Gruppe:

D-Galactose, L-Fucose, D-Mannose, D-Glucosamin, N-Acetyl-D-galaktosamin, N-Acetylmannosamin, D-Lactose und D-Lactulose, oder Gemische bestehen, wobei mindestens 50 Mol-% wiederum dieser Verbindungen auf D-Galactose, deren Derivate und Vorläufer kommen.

In den erfindungsgemäßen Präparationen bildet mindestens eine der in Anspruch 1 genannten Glykosen einen Anteil von mindestens 5 Gew.-% des Monosaccharidanteils. Diese Angabe ist so zu verstehen, daß im Falle von Disacchariden die Lactose oder Lactulose wie Monosaccharide gerechnet werden. Dasselbe gilt für die Substitution von Invertzucker- oder Rohrzuckerpräparaten. Als Monosaccharide fallen somit nicht nur die im Anspruch 1 angegebenen Glykosen, sondern auch Monosaccharide wie D-Glucose oder D-Fructose, ggf. enthalten in einem Invertzuckeranteil, unter den Hauptanspruch. Es ist jedoch wesentlich, daß mindestens 5 Gew.-% und vorzugsweise mindestens 10 Gew.-% oder sogar mindestens 20 Gew.-% des Monosaccharidanteils von den speziellen Glykosen eingenommen werden. Der Anteil dieser speziellen Glycosen oder ihrer Derviate kann bis zu 100 Gew.-% reichen.

Es wurde gefunden, daß bis zu 50 Mol-% dieser vorgenannten Vertreter von einer anderen Glycose als D-Galaktose gestellt werden können, wengleich mehr als 75 Mol-% D-Galaktose bevorzugt sind. Reine D-Galaktosepräparationen sind ebenfalls eines der bevorzugten Präparate.

Neben den Monosacchariden (a) kann die erfindungsgemäße Präparation außerdem essentielle Aminosäuren (b), bevorzugt in einer Menge von entsprechend 1 bis 15 g/l je Aminosäure, enthalten, wobei die folgenden Vertreter bevorzugt sind: Arginin, Phenylalanin, Valin, Leucin, Isoleucin, Lysin, Methionin, Histidin, Threonin, Tryptophan, Cystin und Cystein, sämtliche in der L-Form. Von den vorstehenden sind insbesondere Arginin, Phenylalanin, Valin, Leucin, Isoleucin, Lysin und Methionin geeignet, so daß sich die bevorzugten Präparationen besonders auf diese Aminosäuren beziehen. Im einzelnen liegen essentielle Aminosäuren mit folgenden bevorzugten Anteilen vor: Arginin (1 bis 8 g/l), Phenylalanin (2–9 g/l), Valin (1–7 g/l), Leucin (2–9 g/l), Isoleucin (1–8 g/l), Lysin (2–9 g/l), Methionin (2–6 g/l), Histidin (1–5 g/l), Threonin (1–6 g/l) und Tryptophan (0,5–2,5 g/l).

Vielfach wird der Aminosäureanteil erst in der Endlösung mit dem Kohlenhydratanteil kombiniert. Pulver- und andere vorgefertigte Konfektionsformen sind jedoch ebenfalls möglich.

Eine weitere mögliche Komponente der erfindungsgemäßen Präparationen sind supplementierende Proteine, die den Nährstoffbedarf des unter Stress leidenden Patienten ergänzen. Besonders bevorzugt sind  $\gamma$ -Globuline und Albumine, wie z. B.  $\gamma$ -Globulin der Cohn-Faktionen II, III und IV des Guinea-Schweins, Huhnes, Hundes, Pferdes, Kaninchens, Schafes, der Ziege usw., Lactalbumin, Ovalalbumin und Serumalbumin. Präparate dieser Gruppe sind im Handel erhältlich, z. B. als Gamma-Venin der Fa. Behringwerke und Humanalbumin der Fa. Behringwerke oder Humanalbumin Biotest 5%. Die bevorzugte Menge der Proteine liegt im Bereich von entsprechend etwa 2,5 bis 10 g/l Lösung. Neben den oben genannten können jedoch auch andere wasserlösliche Proteine eingesetzt werden. Die Albuminmenge ist im allgemeinen etwas größer und entspricht 2,5 bis 10% der Endlösung zur Infusion bzw. Injektion.

Komplex kompondierte Galaktosepräparationen enthalten im allgemeinen auch Elektrolyte, wie Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Calciumchlorid und Magnesiumchlorid. 7 H<sub>2</sub>O, wobei das Verhältnis der einwertigen zu

den zweiwertigen Kationen im allgemeinen bevorzugt im Bereich von etwa 35 : 1 bis 10 : 1 liegt. Das Alkalikation wird vorwiegend vom Natrium gestellt.

Daneben enthält die fertige Endpräparation Wasser und ggf. Mittel zur Pufferung wie Natriumhydrogenphosphate, Natriumacetat und dergl. Gegebenenfalls können auch sogenannte Plasmaexpander als Blutersatzmittel enthalten sein, z. B. Dextran in einer Menge von vorzugsweise 40 bis 75 g/l, wie "4% Dextran 40E" und "6% Dextran 60" von Pfrimmer oder "Dextran 40" bzw. "60" oder "75" von Boehringer Mannheim, oder Poly(0,2-hydroxyethyl)stärke in einer Menge von etwa 40 – 75 g/l, wie z. B. Plasmasteril von Pfrimmer.

Wenn Plasmaexpander in der Lösung enthalten sind, kann Albumin weggelassen werden. Bis zu 60 g/l Albumin sind ansonsten zweckmäßig.  $\gamma$ -Globulin und Albumin werden meistens erst während oder kurz vor der Applikation in die Infusionslösung injiziert. Auch die Galaktose kann einer bekannten Injektionslösung oder Infusionslösung durch Injektion kurz vor Applikation zugesetzt werden.

Die erfindungsgemäße Präparation kann in fester Form oder als Lösung vorgegeben werden, wobei vor Applikation auf die richtige Verdünnung gelöst bzw. verdünnt werden muß. So können zur Zubereitung der Präparation Ampullen mit 50%iger Galaktoselösung verwendet werden.

Die Präparation ist auch als Sirup bereitstellbar, wenn eine enterale Gabe von Galaktose beabsichtigt ist. In der Regel wird eine konzentrierte Galaktoselösung aus einer Ampulle zu einer Standardinfusionslösung oder Injektionslösung beigegeben. Die Zumischung erfolgt meistens bei Herstellung der Infusions-Endlösung, um die im Anspruch angegebenen Konzentrationslevel einzustellen. Geeignete Galaktosekonzentrationen bietet eine 1- bis 10%ige Lösung. Im gegebenen Fall kann die Glucosekonzentration von 10 bis 0% reichen. Die in den folgenden Beispielen angewendeten Präparationen entsprachen 5% Galaktose in einer Basiselektrolytinfusionslösung mit oder ohne weitere Komponenten.

Die erfindungsgemäßen Präparationen eignen sich zur Behandlung von allen Formen des metabolischen Stresses, insbesondere bei hepatischem Koma und bei anderen Intensivstation-Patienten, die parenteral ernährt werden müssen, z. B. nach schweren Operationen, Unfällen, bei chronisch konsumierenden Erkrankungen, bei Resorptionsstörungen, z. B. ausgedehnten entzündlichen Darmerkrankungen oder ausgedehnten Dünndarmresektionen. Ein besonderes Anwendungsgebiet liegt vor bei Stresssituationen im Falle von Diabetes mellitus, z. B. bei hypoglykämischen Zuständen. Interessanterweise gelingt es, mit Galaktosegaben die Hämoglobin gebundenen Glucose-Werte relativ schnell wieder auf ein Normalniveau zu bringen, falls eine Entgleisung konstatierbar ist (HbA<sub>1</sub>- und HbA<sub>1C</sub>-Werte); dies ist unmittelbar mit der biochemischen Substitutionswirkung der Galaktose erklärbar, wenngleich hier keine Festlegung auf irgendeine Theorie beabsichtigt ist.

Eine weitere Applikationsvariante liegt zur Bekämpfung der Symptome der Alzheimer'schen Krankheit vor. Beim Morbus Alzheimer ist der Glucose-Verbrauch im Gehirn gesteigert, wie erst kürzlich auf der Alzheimer-Tagung in Berlin 1989 berichtet wurde. Das Gehirn ist hierbei einem potentiellen Substratmangel für Glykolipide (Ganglioside) und Glykoproteine unterworfen, was durch Galaktose-Gaben behoben werden kann. Es hat sich gezeigt, daß dabei das streng glucosebedürftige Gehirn gut mit Galaktose versorgt werden kann.

Allgemein ist die erfindungsgemäße Präparation bei den verschiedensten Schädel-Hirn-Traumata anwendbar, wie Schlaganfall, Hirnerschütterungen und sonstigen metabolisch bedingten Erkrankungen.

Nach parenteraler Gabe von D-Galaktose (800 mg/kg) findet sich erwartungsgemäß ein Anstieg von UDP-galaktose um einen Faktor von 2–3, UDP-glucose, die sich direkt aus UDP-galaktose bilden kann, steigt ebenfalls an, wenn auch nicht so drastisch. Anschließend wird Galaktose, sofern sie nicht für die Glykansynthese (von Glykoproteinen, Glykolipiden) genutzt wird, teilweise in Aminosäuren umgewandelt. Deutlich meßbar vor allem im Gehirn ist hier die Umwandlung in Glutaminsäure und Gamma-Aminobuttersäure (= GABA). Beide besitzen im gesunden Gehirn Neurotransmitterfunktion. Die gebildete Menge im Gehirn an Glutamat reicht bis zu 2  $\mu\text{mol/g}$  Frischgewicht, die von GABA bis zu 0,3  $\mu\text{mol/g}$  (Normalwerte: 8,7 bzw. 2,3  $\mu\text{mol/g}$ ).

Das Gehirn zeichnet sich gegenüber dem Hauptstoffwechselorgan, der Leber, durch diesen Befund in besonderer Weise aus. Die Glutamat- und GABA-Synthese wird erfindungsgemäß verbessert, beide Substanzen sind essentiell für die Hirnfunktion, die bei "Intensivstation"-Patienten und M. Alzheimer-Patienten meist eingeschränkt ist. Gleichzeitig wird dadurch erreicht, daß Aminogruppen verbraucht werden. Damit dient diese Medikation gleichzeitig der Entgiftung, da diese Aminogruppen Vorläufer für Ammoniak sind. Ammoniak fällt vor allem beim Leberkoma in großen Mengen an und führt zu starken Beeinträchtigungen zerebraler Funktionen (Enzephalopathie). Durch Gabe von Galaktose kann damit zur Entgiftung beigetragen werden.

Es wurde gefunden, daß durch Infundieren von D-Galaktose enthaltenden Lösungen eine rasche und merkliche Erholung der Patienten eintritt, was mit den bisherigen Glucose enthaltenden Lösungen nicht der Fall ist. Eine mögliche Erklärung für diese Feststellung könnte folgende sein.

Die Enzyme des Baustoffwechsels sind verständlicherweise weniger aktiv als die des Energiestoffwechsels. Daher wird ein Substratmangel bei der Biosynthese von Glycoproteinen oder Glykolipiden erst später manifest als ein Energiemangel. Dann jedoch mit der Folge, daß Störungen essentieller Funktionen von Rezeptoren oder Transportsystemen auftreten. Wenn beispielsweise der Insulin-Rezeptor, ein Glycoprotein, durch unzureichende Glycosylierung defekt wird, kann Insulin von der Zelle nicht mehr erkannt werden und seine Funktion nicht mehr in ausreichendem Maße ausüben. Das gilt für alle Hormone oder Regulatoren, die für die Einleitung ihrer Funktion die Bindung an einen membranären Rezeptor benötigen.

Gibt man nun den Infusionslösungen einen Zusatz von essentiellen Substraten für den Baustoffwechsel zu, primär D-Galaktose und/oder D-Glucosamin, kommt es zu einer unmittelbaren Aktivierung des Baustoffwechsels.

D-Galaktose wird sehr rasch über D-Galaktose-1-phosphat in UDP-D-Galaktose umgewandelt; diese Bildung erfolgt nicht über UDP-Glucose. Überschüssige UDP-Galaktose kann jedoch über UDP-Glucose (durch Epimerisierung) in die Glykolyse eingeschleust werden. Primär steht jedoch genügend UDP-Galaktose für den Baustoffwechsel zur Verfügung.

Entsprechend verhält es sich mit D-Glucosamin. Dieser Aminozucker wird in der Zelle ebenfalls nach Phosphorylierung in die für die Biosynthese notwendigen aktivierte Aminozucker UDP-N-Acetylglucosamin, das epimere UDP-N-Acetylgalaktosamin und nach einigen weiteren Schritten in CMP-N-Acetylneuraminsäure umgewandelt. Das Schema von Fig. 3 macht dies deutlich.

5

## Glucosamin

↓ + ATP  
10 Glucosamin-6-P

↓ + Acetyl-CoA  
15 N-Acetylglucosamin-6-P

↓  
20 N-Acetylglucosamin-1P

↓ + UTP  
25 Fig. 3 UDP-N-Acetylglucosamin ⇌ UDP-N-Acetylgalaktosamin

## N-Acetylmannosamin

## N-Acetylmannosamin-6-P

↓ + Phosphoenolpyruvat  
35 N-Acetylneuraminsäure-9-P

## N-Acetylneuraminsäure

↓ + CTP  
45 CMP-N-Acetylneuraminsäure

Die aktivierte D-Mannose und die sich aus ihr herleitende L-Fucose kommen im Organismus in geringerer Konzentration als die UDP-Zucker vor. Es ist möglich, daß für die Aufrechterhaltung ausreichender Konzentrationen die endogene Bildung aus Fructose-6-phosphat oder die Reutilisierung ausreicht.

50 Es ist außerordentlich vorteilhaft, eine Infusionslösung mit Galaktose zu substituieren, z. B. als 1%ige Lösung. Die Gefahr der Kataraktbildung ist nicht gegeben. Sie tritt bei Ratten erst nach 3 bis 4 Wochen ein, wenn die gesamte Nahrung zu 40% aus Galaktose besteht.

Die Verwendung von Galaktose bei Patienten in einer metabolischen Stress-Situation erscheint auch aus einem weiteren Grunde sinnvoll. Überschüssige D-Galaktose wird sehr gut in Aminosäuren umgewandelt. Dazu müssen die entsprechenden Zwischenstufen aminiert werden. Galaktose hilft daher den Einsatz nicht-essentieller Aminosäuren in Infusionslösungen zu mindern.

Darüber hinaus wird bei Patienten mit hepatischem Coma durch Einsatz von Galaktose die Ammoniakbildung eingeschränkt, indem Aminogruppen für die nun notwendigen Transaminierungen erforderlich werden. Den Galaktose wird ein "Protein-sparender Effekt" zugeordnet, der vermutlich auf diesem Mechanismus beruht.

60

## Beispiel 1

Zur Herstellung einer erfindungsgemäßen D-Galaktosepräparation wurde reine D-Galaktose, z. B. die Präparat-reine Form der Fa. Sigma, gegebenenfalls zusammen mit weiteren Verbindungen der in Anspruch 1 angegebenen Glycosen, zu einer konzentrierten Lösung angesetzt. Diese Galaktose-Grundzusammensetzung wird dann unter Verdünnung zu einer bekannten Standard- oder Spezialinfusionslösung zugesetzt, wobei die gewünschte Endkonzentration, entsprechend einer 1- bis 10%igen Konzentration an D-Galaktose, eingestellt wird. Die infundierte oder injizierte Lösungen sind so komponiert, daß parenteral täglich etwa 100 bis 800 mg/kg

# DE 39 35 906 A1

an einen menschlichen Patienten verabreicht werden. Es zeigt sich, daß die Galaktose-Gabe auf Basis gleicher Wirkung deutlich geringer ist als eine entsprechende Gabe an D-Glucose, was man besonders eindrucksvoll anhand einer Konzentrationsreihe aus Galaktose/Glucose erkennen kann, wenn die Galaktose-Konzentration stetig anwächst. Mindestens 5% der Monosaccharide sollen von einem Monosaccharid der in Anspruch 1 angegebenen Gruppe gestellt werden. In der folgenden Tabelle sind eine Reihe von speziellen Präparationen verzeichnet, die gleichzeitig stellvertretend für bevorzugte Präparate stehen. Galaktose kann als Glucose-Supplement für Glucose bzw. Fructose dienen oder aber als Substitut angesehen werden. Enterale und parenterale Gaben an Galaktose sind deshalb auch mit reiner Galaktose bzw. einer Lösung in aqua dest. möglich.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

**DE 39 35 906 A1**

**Zusammensetzung von Infusionslösungen (g/l)**

Bestandteil	Beispiel																			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
D-Galaktose	50	5	60	40	30	15	10	5	2,5	25	20	25	10	30	20	25	30	45	45	50
L-Fucose	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
D-Mannose	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
D-Glucose	-	55	-	20	30	45	45	45	47,5	-	10	-	-	10	-	10	-	5	-	
N-Acetylglucosamin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
N-Acetylgalaktosamin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
D-Fructose	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
D-Lactulose	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10	
Arginin	-	6	6	5	5	6	6	6	6	1	3	5	8	7	6	6	6	5	-	5
Phenylalanin	-	7	7	6	6	7	7	7	7	2	6	7	9	4	4	5	5	7	-	7
Valin	-	5	5	4	4	4	4	4	4	1	5	5	7	6	6	6	6	6	-	6
Leucin	-	7	7	7	7	7	7	7	7	2	7	7	9	7	7	8	8	8	-	8
Isoleucin	-	6	6	6	6	6	6	6	6	1	6	6	8	6	5	5	6	6	-	6
Lysin	-	7	7	6	6	6	7	7	7	2	7	6	9	7	7	6	7	7	-	7
Methionin	-	5	5	6	6	6	4	4	4	2	5	5	6	5	4	5	4	4	-	5
Histidin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5**)	-	-	-	2	1	-	-
$\gamma$ -Globulin	-	5	3	7,5	7,5	7,5	9	10	10	-	-	-	8	7,5	5	5	7,5	8	7,5	
Humanalbumin	-	5	5	6	6	-	-	7	-	-	-	-	10	10	-	-	-	-	-	
Dextran	-	-	-	-	-	-	-	50	50	-	25	25	-	-	-	-	50	50	50	
Poly(0,2-hydroxyethyl)stärke	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	25	25	-	-	-	-	-	-	-	
NaCl***)	-	-	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	
KCl	-	-	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
CaCl <sub>2</sub>	-	-	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	
MgCl <sub>2</sub>	-	-	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	

\* ) 5 g Fructose + 5 g N-Acetylmannosamin.

\*\*) + Threonin (6), Tryptophan (2,5).

\*\*\*) in mMol/l.

## Beispiel 21

Zur Herstellung eines Sirups wurden in 100 ml Wasser 40 g D-Galaktose, 8 g Stärkesirup DAB, Konservierungsmittel (wie 60 mg Methyl-4-hydroxybenzoat, 40 mg Propyl-4-hydroxybenzoat, jeweils das Natriumsalz) und ggf. zusätzlich Vitamine wie Retinolpalmitat (27,5 mg), entsprechend 50 000 I.E. Vitamin A, 0,25 mg Cholecalciferol, entsprechend 10 000 I.E. Vitamin D<sub>3</sub>, 0,01 mg Cyanocobalamin, 2 mg Thiamin-hydrochlorid (Vitamin B<sub>1</sub>), 10 mg Nicotinamid, 100 mg Ascorbinsäure (Vitamin C), 1 mg DL- $\alpha$ -Tocopherol (Vitamin E), 40 mg Orotsäure und 300 mg Calciumphospholactat gelöst. Der Sirup wurde nach einem Therapieregime an streßbelastete Patienten gegeben.

## Beispiel 22

Einem männlichen Patienten von 68 Jahren mit deutlicher hepatischer Encephalopathie (Leberkoma) und starken Bewußtseinsstörungen wurde enteral 4mal täglich ein Teelöffel D-Galaktose (je ca. 6 g) im Tee gegeben. Bereits innerhalb des ersten Behandlungstages trat ein nahezu vollständiger Rückgang der Bewußtseinstrübung ein. Die Bewußtseinstrübung setzte nach Auslassen der Therapie innerhalb eines Tages wieder ein, während nach Wiedereinsetzen der Galaktose-Gabe Remission festgestellt wurde. Das Grundleiden wurde durch diese Behandlung zwar nicht beseitigt, aber ein gravierendes Symptom wurde in wesentlichem Maße gelindert.

## Beispiel 23

Ein männlicher Patient mit langjährigem Diabetes mellitus und mit Insulintherapie (täglich ca. 75 I.E. Humaninsulin), der unter heftigen Hypoglykämiezuständen mit teilweiser Bewußtlosigkeit litt, erhielt nach Einsetzen hypoglykämischer Symptome (etwa ab ca. 65 mg % Blutzuckerwert), ca. 12 g Galaktose anstelle der üblichen Glucosegabe. Der hypoglykämische Zustand wurde bereits in wenigen Minuten vollständig beseitigt. Die Wirkung der Galaktose war ca. doppelt so schnell wie die von Traubenzucker und ohne Einleitung zu starker Reaktionen der Gegensteuerung therapierbar. Prophylaktische Galaktosegaben bewirkten, daß sich der Blutzucker auf einem Normalniveau hervorragend einpendelte. Die Tendenz zu Hypoglykämien konnte wesentlich eingedämmt werden, ohne daß der Patient seinerseits in eine hyperglykämische Phase verfiel.

## Beispiel 24

Im Tierversuch wurden Wistaratten von ca. 250 g Körpergewicht mit parenteralen Gaben von 100 bis 800 mg D-Galaktose pro kg Körpergewicht versorgt. Die Organe wurden nach Etherarkose entnommen, und der säurelösliche Überstand der Organe wurde nach dieser Entfernung der Proteine auf Aminosäuren in einem Aminosäureanalysator analysiert. Die Veränderungen in der Organversorgung waren detektier- und reproduzierbar.

## Beispiel 25

Eine 75jährige Patientin mit fortgeschritten erkranktem Morbus Alzheimer wurde mit 5 Teelöffeln D-Galaktose täglich versorgt. Bereits nach wenigen Tagen trat eine Zustandsverbesserung ein. Der Krankheitsfortschritt kam fast vollständig zum Stillstand, so daß geschlossen werden kann, daß der Ausbruch der Alzheimer'schen Krankheit bei frühzeitiger Diagnose wesentlich verzögert werden kann.

## Patentansprüche

1. Präparation, geeignet für Infusionen und Injektionen zur (par)enteralen Ernährung und Versorgung von Patienten, die eine Intensivbehandlung benötigen bzw. unter metabolischem Streß leiden, enthalten

- a) mindestens ein Monosaccharid oder Monosaccharidderivat, neben gegebenenfalls
- b) essentiellen Aminosäuren,
- c) supplementierenden Proteinen,
- d) anorganischen Elektrolyten, und

e) üblichen Zusätzen zur Verdünnung, pH-Regulierung, Stabilisierung, Konservierung und dergl., dadurch gekennzeichnet, daß mindestens 5 Gew.-% des Monosaccharidanteils durch eine Verbindung aus der Gruppe der folgenden Glykosiden gestellt wird:  
D-Galaktose, L-Fucose, D-Mannose, D-Glucosamin, N-Acetylgalactosamin, N-Acetylmannosamin, D-Lactose, D-Lactulose oder Gemische aus zwei oder mehreren dieser Verbindungen, mit der Maßgabe, daß mindestens 50 Mol-% der vorstehenden Glykosiden von D-Galaktose gestellt werden.

2. Präparation nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens 10 Gew.-% und bevorzugt mindestens 20 Gew.-% des Monosaccharidanteils (a) von den in Anspruch genannten Glykosiden gestellt werden.

3. Präparation nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Protein (c)  $\gamma$ -Globulin in einer Menge von 0,05 bis 1 Gew.-%, bezogen auf 100 g Glykoside, enthält.

4. Präparation nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie D-Galaktose als einziges Monosaccharid enthält.

5. Präparation nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie D-Galaktose und D-Mannose in einem Molverhältnis im Bereich von etwa 200 : 1 bis 2 : 1 enthält.

6. Präparation nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie auch D-Glucosamin in einer solchen Menge enthält, daß das Molverhältnis von D-Galaktose/D-Glucosamin im Bereich von etwa 200 : 1 bis 2 : 1 liegt.
- 5 7. Präparation nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein Molverhältnis von D-Mannose/D-Glucosamin von etwa 10 : 1 bis 1 : 10 aufweist.
8. Präparation nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie außerdem N-Acetyl-D-mannosamin enthält und das Molverhältnis von D-Galaktose/N-Acetyl-D-mannosamin im Bereich von etwa 10 : 1 bis 2 : 1 liegt.
- 10 9. Präparation nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie auch L-Fucose enthält und das Molverhältnis von D-Galaktose/L-Fucose im Bereich von etwa 200 : 1 bis 2 : 1 liegt.
- 10 10. Präparation nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß sie Aminosäuren, gewählt aus der Gruppe: Arginin, Phenylalanin, Valin, Leucin, Isoleucin, Lysin, Methionin, Histidin, Threonin und Tryptophan, in einer Menge von jeweils entsprechend 0,5 bis 10 g pro Liter Infusions- bzw. Injektionslösung enthält.
- 15 11. Präparation nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich Dextran oder Hydroxyethylstärke in einer Menge von bis zu 75 g/l enthält.
12. Präparation nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Protein (c) Albumin in einer Menge bis zu 60 g/l enthält.
- 20 13. Präparation nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Elektrolyte (d) eine Quelle für Natrium-, Kalium-, Calcium- und Magnesiumionen entsprechend einer Menge von insgesamt bis zu 200 mval/l Lösung enthält.
14. Präparation nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß das Verhältnis der einwertigen zu den zweiwertigen Elektrolyt-Ionen im Bereich von etwa 35 : 1 bis 10 : 1 liegt.
- 25 15. Präparation nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Elektrolytanionen hauptsächlich organische Anionen und bevorzugt Salze der D-Galaktonsäure oder D-Galakturonsäure enthält.
16. Präparation nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß als weiteres Monosaccharid D-Glucose und/oder D-Fructose enthalten ist.
- 30 17. Verwendung von D-Galaktose zur Ernährung von Patienten, die eine Intensivbehandlung benötigen bzw. unter metabolischem Stress leiden.
18. Verwendung von D-Galaktose, insbesondere der Präparation nach Anspruch 1, zur Bekämpfung von Lebererkrankungen.
19. Verwendung von D-Galaktose, insbesondere der Präparation nach Anspruch 1, zur Bekämpfung der Alzheimer-Krankheit.
- 35 20. Verwendung von D-Galaktose, insbesondere der Präparation nach Anspruch 1, zur Bekämpfung von Stresssituationen bei Diabetes mellitus.
21. Verwendung nach einem der Ansprüche 17 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß in einem Glucosepräparat an sich herkömmlicher Zusammensetzung mindestens 50% und bis zu 100% der D-Glucose durch D-Galaktose ersetzt sind.
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65